

KLİNİK VE DENEYSEL ÇALIŞMALARDA LOKAL DIPHENYLHYDANTOİN' İN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Taner DURGUN¹ Ali Said DURMUŞ¹ Mustafa KAPLAN²

¹Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Elazığ-TÜRKİYE

²Verem Savaş Dispanseri, Elazığ-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 26.05.1997

Effects of Local Diphenylhydantoin in Wound Healing in the Clinical and Experimental Studies

SUMMARY

In this study, the effect of diphenylhydantoin in the healing of open-wound in the 20 New Zeland rabbits which have been infected experimentally, and 42 various species which show normal clinical symptoms.

In the clinical study, decubitus ulcus, open-wounds and abscess in the 42 various species were treated with local diphenylhydantoin. In the bacteriologic culture which have been done in the beginings of the treatment, 34 animal showed positive result, on day 5 of treatment 3 animal showed positive result. In the 10th day of treatment, all animal had negative result. In the treatment of decubitus ulcus and open-wounds, important difference were observed in the healing of the symptoms 5th of 10th days of treatment. Similar results were seen in the healing of the abscess on day 7 and 14 of the treatment ($p<0.05$).

In the experimental study, 20 New Zeland rabbits were used. These rabbits were divided into the two groups, and in the size of 5 x 3 cm. open-wounds were formed in the back of each rabbits. After each wound were infected with Staph. aureus one group was treated with local diphenylhydantoin, the other group was not. (It accepted as a control group). In the beginning of treatment there was no clear difference in each group with respect to the type of lesions, size and bacterial contamination of wounds. In the group which has been treated with diphenylhydantoin wound healing was seen rapidly and there was big difference in the healing of the wounds between the 5th and 10th days of treatment, in compare to control group ($p<0.001$).

Key words: *Diphenylhydantoin, wound healing*

ÖZET

Bu çalışmada çeşitli tür ve ırktaki toplam 42 adet klinik olguda ve deneysel olarak açık enfekte yara oluşturulan 20 adet Yeni Zelanda tavşanında diphenylhydantoinin yara iyileşmesi üzerindeki etkileri araştırıldı.

Klinik çalışmada çeşitli tür ve ırktan toplam 42 hayvanda bulunan decubitus ulcusları, açık yaralar ve apseler lokal diphenylhydantoin kullanılarak sağlanılmaya çalışıldı. Sağaltımın başlangıcında yaptırılan bakteriyolojik kültürde 34 hayvanda kültür sonuçları pozitifken, sağaltımın 5. gününde 3 hayvanda pozitifti. Sağaltımın 10. gününde ise tüm hastalarda bakteriyolojik kültür sonuçları negatifti. Decubitus ulcusları ve açık yara sağaltımı sonucunda başlangıç, 5. gün ve 10. günler arasındaki farkın önemli olduğu belirlenirken,apse bulunan olgularda başlangıç ile 7. ve 14. günler arasındaki farkın önemli olduğu saptandı ($p<0.05$).

Deneysel çalışmada ise toplam 20 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Bu tavşanlar rastgele iki gruba ayrıldı ve her bir tavşanın sırt bölgesinde 5 x 3 cm. boyutlarında açık yara oluşturuldu. Yara bölgesi Staph. aureus suyu ile enfekte edildikten sonra gruplardan biri lokal olarak diphenylhydantoinle sağlanırken diğer grup kontrol grubu olarak kullanıldı. Sağaltımın başlangıcında her iki gruptaki lezyonların tipi, yara alanı, yara hacmi ve bakteriyel kontaminasyon benzerdi. Diphenylhydantoin çalışma grubunda yara iyileşmesini hızlandırdı. Yara alanı ve yara hacmi sağaltımın 5. ve 10. gününde kontrol grubuya karşılaştırıldığında aradaki farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.001$).

Anahtar kelimeler: *Diphenylhydantoin, yara iyileşmesi*

GİRİŞ

Veteriner Hekimlikte travmatik lezyonlarla oldukça sık olarak karşılaşılmaktadır. Bu türlü olgulara müdahale edecek olan bir Veteriner Hekimin yaranmaya karşı dokunun verdiği yanıt ve bunu izleyen yara iyileşme sürecini çok iyi bir şekilde bilmesi gerekmektedir.

Yara iyileşme evreleri; enflamatuar faz, debridement faz, onarım fazı ve olgunlaşma fazlarından oluşmaktadır (15).

Yaralanmayı izleyen 5-10 dakika içerisinde vazodilatasyon gözlenir ve yara içi kan ve plazma sızıntısıyla dolar. Fibrinojen fibrine dönüşerek yarayı doldurup sarar ve erken gerilme gücünü sağlar. Fibrosellüler pıhtı yara onarımı için yapı iskelesi görevi gördüğü gibi internal hemostasis' in devamlılığına da katkıda bulunur (1,15).

Debridement fazda lizozomal enzimler ve mononükleer hücreler ölü dokuları yıkımlar ve uzaklaştırırlar. Ayrıca monositler de yara iyileşme süreci için gereklidir. Makrofajlar da ölü dokuları fagosite ederler. Onarım fazında epitelizasyon, fibroplazi, granülasyon doku oluşumu ve yara kontraksiyonu evreleri vardır. Sağlam deriden epitelial hücre mitozisi gelişir. Fibroblastlar genellikle yara oluşumundan sonra 3. veya 4. günde görülür ve 14-20 gün aktif kalırlar. Yara dayanma gücünde erken artış sağlarlar. İlk olarak fibrin ağı, fibroblastlar ve ilk kollagen vertikal olarak dizilir. Yara olgunlaşmasında kollagen fiberler yara yüzeyine paralel olarak dizilirler (15).

Granülasyon dokusunun tomurcuklu görünümü vasküler halka formlarından oluşan kapillarların proliferasyonundan ileri gelir. Bu halkalar fibroblastlar ve multiple anastomozların arkasında gelişir (15).

Yara kontraksiyonu açık yarada yara alanının azalmasında önemlidir ve myofibroblastların kontraktıl özelliklerinden kaynaklanır (15).

Olgunlaşma fazı kollagen üretimi ve kollagen lizisin dengesiley, fibroblastlardaki gerilemeyele karakterizedir. Fibroblastlar, kan damarları ve kollagen fibrillerdeki gerilemeye rağmen, yaranın gerilme gücü artar (1,15).

Antiepileptik bir ilaç olan Phenytoin (Diphenylhydantoin, DPH) genellikle konvülsyonların sağaltımı için ve aynı zamanda antiaritmik ve antineuraljik olarak da kullanılır (5-8).

Phenytoinle tedavi gören epileptik hastalarda gingival hyperplasia'nın gözlenmesi yara iyileşmesini

stimüle etmekte DPH kullanımını akla getirmiştir (2,3,5-14).

Shapiro (13), oral phenytoinle sağlanan periodontal hastalıkları şirurjikal olarak oluşturulan gingival yaraların iyileşmesinin hızlandığını ve ağrısının azaldığını belirtmiştir.

DPH' in insanlarda uygulandığında lokal ağrıyı azalttığı söylemişdir. Bu etkisini gösterebilmesi ilacın hücre membranını stabilize ederek iyon akışını azalttığı ve sinir hücresi aktivitesini selektif olarak deprese ettiği şeklinde açıklanmaktadır (6,11).

Phenytoinin yara dayanıklılığını artırdığı, fibroblast proliferasyonunu stimüle ettiği, kollagenaz ve kollagen peptidaz aktivitesini inhibe ettiği, lysosomal ve sitoplazmik enzimlerin serbest bırakılmasını önlediği ve kortisol' ün katabolik etkilerini azalttığı bildirilmiştir (5,11,13).

Doku kültüründe DPH' in fibroblast proliferasyonunu stimüle ettiği, total ve erimeyen kollagende olduğu gibi erimeyen non-kollagen proteinde de artış sağladığı dermal su ve derideki kollagenaz aktivitesinde azalma oluşturduğu bildirilmiştir (4,7,9,12).

İnsanların deri döküntüleri ve fibroblast kültürlerine invitro DPH uygulandığında %50-60 oranında kollagenaz aktivitesini, immun reaksiyon aktivitesini ve immun reaksiyon meydana getiren protein konsantrasyonunu azalttığı belirlenmiştir (4,10,12).

DPH ile sağlanmış yaralarda histolojik kesitlerde damarlaşmanın ve fibroblast proliferasyonunun artmış olduğu saptanmıştır (6).

Phenytoin' in (DPH), lokal ve oral olarak kullanıldığında çeşitli tipteki deri ülserleri (6,11), venöz stazisleri içeren, decubitus (11), diabetik ve lepradaki trosifik ülserleri (2,11), ikinci derecede yanıklar (6,11), variceal ülser ve cerrahi enfeksiyonlarda (2), enfeksiyonlar nedeniyle oluşan gluteal apselerin sağaltımında (8), deri ve yumuşak doku yaralarının sağaltımında etkili olduğu görülmüştür (2,5,6,8,11).

Bu çalışmada kliniğimize getirilen çeşitli tür ve ırklardaki hayvanlarda bulunan açık enfekte yara, decubitus ülserleri ve apselerin DPH kullanımıyla sağaltımı ve deneysel olarak tavşanlarda oluşturulan açık enfekte yaralarda kontrol grubu kullanarak DPH' in yara iyileşmesini hızlandırip hızlandırmayacağını saptanması amaçlanmıştır.

MATERIAL VE METOT

Bu çalışma grubunu F.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Kliniği' ne değişik tarihlerde getirilen değişik tür ve ırktan 42 adet hayvan oluşturdu.

Bu hayvanlar; değişik bölgelerinde decubitus ulcusları bulunduran 10 adet Holstein buzağı, açık enfekte yara bulunduran 8 adet kedi (7 tanesi melez, 1 tanesi Ankara kedis) ve 7 adet melez köpek, çeşitli büyülüklere apse bulunduran 10 adet Holstein inek ve 7 adet Akkaraman koyunu (Tablo 1).

Tablo 1. Klinik çalışma grubundaki olguların hayvan türlerine göre dağılımı

	Decubitus ulcusları	Açık yara	Apse
Buzağı	10	-	-
Kedi	-	8	-
Köpek	-	7	-
Inek	-	-	10
Koyun	-	-	7

Sağaltım öncesi tüm hastalardan bakteriyel kültür için swablar alındı.

Yaraların drenajı yapıldıktan sonra, yara serum fiziolojikle yıkandı. Yara bölgesi $20 \text{ mg/cm}^2/\text{gün}$ dozunda phenytoin (DPH) (Parke-Davis, Epanutin kapsül 100 mg)' le ince bir katman halinde örtüldü. Bölge steril gazlı bezle kapatıldı.

Apseler açılıp drenaj sağlandı. Apse içeriği boşaltıldıktan sonra apse boşluğu birkaç kez serum fiziolojikle yıkandı. Apse drenajı için gerçekleştirilen ensizyondan apse boşluğu içeresine phenytoin ($20 \text{ mg/cm}^2/\text{gün}$) döküldü.

Bu işlemlere yara iyileşinceye kadar günlük olarak devam edildi.

Hiç bir olguda antiseptik solusyonlar kullanılmadı, apse olguları hariç diğer hiç bir olguda antibiyotik uygulaması yapılmadı.

Bu çalışmada değişik yaş ve cinsiyette 20 adet sağlıklı Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar rastgele iki ayrı gruba bölündü.

Operasyonlarda rutin operasyon seti kullanıldı. Operasyon için her bir tavşanın sırt bölgesi traş edildi ve povidon iodinle dezenfekte edildi.

Operasyonlarda genel anestezi Rompun (2 mg/kg) ve Ketalar (35 mg/kg) kombinasyonunun i.m. enjeksiyonu ile gerçekleştirildi.

Operasyon bölgesinde deriye yaklaşık olarak 3 x 5 cm. boyutlarında bistüri ile ensizyon gerçekleştirildi.

Ensizyon hattı içerisinde kalan deri parçası, deri altı bağ dokularından ayırt edilerek yerinden uzaklaştırıldı.

Yara bölgesindeki deri altı bağ dokusu ve hemen altındaki kaslar yüzeyel olarak bir pean pensi yardımıyla ezilerek yıkıldı.

Yara bölgesinde bir öze yardımıyla Staph. aureus suzu ekildi.

Bakteri ekimini takip eden 3. günde her iki gruptan bakteriyolojik kültür için swablar alındı.

Kontrol grubundaki tavşanların yara bölgesi serum fiziolojikle yıkandıktan sonra hiç bir işlem gerçekleştirilmeden üzeri steril gazlı bezle örtüldü.

Çalışma grubundaki tavşanlarda yara serum fiziolojikle yıkandıktan sonra yara bölgesi phenytoin (DPH) $20 \text{ mg/cm}^2/\text{gün}$ dozunda ince bir tabaka halinde kapatıldı. Bölge steril gazlı bezle örtüldü.

Bütün bu işlemlere her iki grupta yara iyileşene kadar devam edildi.

Klinik ve deneysel çalışmada yara hacmi ve boyutları, yaranın alanı cetvelle hesaplandı. Apse boşluğunun hacmi, boşluğa verilen serum fiziolojiğin ölçümlüyle gerçekleştirildi.

Sağaltım başlangıcı gün, sağaltımın 5. ve 10. günlerinde bakteriyel kültür için swablar alındı.

Deneysel çalışmadaki iki grubun karşılaştırılmasında sağaltımın başlangıcında, sağaltımın 5. ve 10. gündeki yara hacmi ve yara alanı ve bakteriyel kültür sonuçları kullanıldı.

Deneysel çalışmada her iki grupta yara alanı ve hacminin karşılaştırılmasında t testi, her bir grubun başlangıç, 5. ve 10. günlerindeki yara alanı ve hacimlerinin karşılaştırılmasında Varyans analizi ile grup içi farklılığın önemini ortaya koymak için de Fisher LSD testinden yararlanıldı.

BULGULAR

Kliniğimize decubitus yaraları ile gelen 10 buzağından 7'inde, açık enfekte yara şikayeti ile getirilen 8 kedi' den 5'inde, açık yara bulunduran 7 köpektenden 5'inde ve apse bulunduran 10 inek ve 7 koyunun hepsi sağaltım öncesi yaptırılan bakteriyolojik kültür sonuçları pozitifti.

Sağaltımın 5. gününde yaptırılan bakteriyolojik kültürler, decubitus ulcuslu bir buzağı ve apse bulunduran iki inek hariç negatifti. Sağaltımın 10. gününde tüm olgularda bakteriyolojik kültür sonuçları negatifti.

Decubitus ulcuslu buzağıların iyileşme süreci ortalaması 1-3 hafta, açık yaralı köpek ve kedilerinki 1-2 hafta

, apse bulunduran inek ve koyunlarındaki ise 1-3 hafayıdı.

Tablo 2. Decubitus ulcusları ve açık yaraların sağaltımın başlangıç, 5. ve 10 günlerinde ortalama yüzey ve hacimleri

	Yüzey (cm^2)	Hacim (cm^3)
Başlangıç	8.6 ^a	4.7 ^a
5. gün	4.0 ^b	1.6 ^b
10. gün	2.2 ^c	0.3 ^c

a, b, c: Aynı sütundaki farklı harf taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).

Tablo 3. Apse bulunan olgularda sağaltımın başlangıcı, 7., 14. ve 21. günlerdeki ortalama apse boşluğu hacmi ve yüzde oranı

	Hacim (cm^3)	%
Başlangıç	1730 ^a	100
7. gün	398 ^b	23
14. gün	138.4 ^b	8
21. gün	-	0

a, b: Aynı sütundaki farklı harf taşıyan grup ortalamaları arasındaki fark önemlidir ($p < 0.05$).



Şekil 1. Kedide kuyruk kaidesinde enfekte yara.

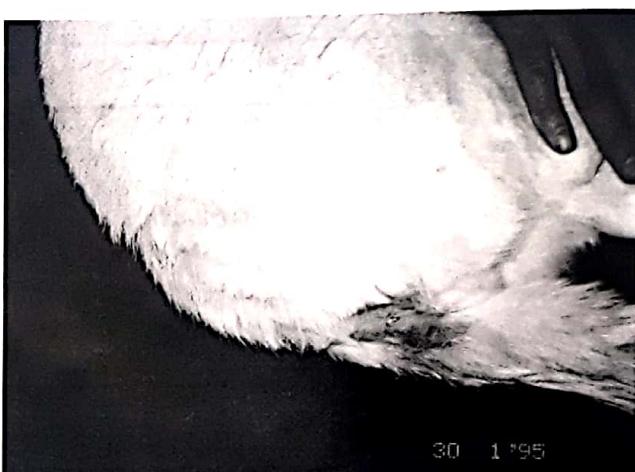
Yara eksudati hastaların hepsinde sağaltımın 1-5. günleri arasında ortadan kalktı.

Yara ödemi hastaların hepsinde ortalama olarak 3. günde ortadan kalkmaya başladı. Yara dudaklarının

kontraksiyonu ve yeni granülasyon doku oluşumu ilk 3 gün içerisinde belirlendi.

DPH kullanımına bağlı yan etkiler gözlenmedi.

Staph. aureus'la enfekte ettiğimiz ve rastgele iki grubu ayırdığımız tavşanlardaki yara alanı, yara hacmi ve yara kültürleri çalışma ve kontrol grubunda sağaltım öncesi benzerdi. Sağaltım başlangıcında yara kültürleri her iki grupta da pozitifti.



Şekil 2. Diphenylhydantoin uygulanmış yaranın 5. gününde görünümü.

Sağaltımın 5. gününde çalışma grubundaki kültürlerin tümü negatifken, kontrol grubundaki yara kültürleri 6 olguda pozitifti.

Sağaltımın 10. gününde ise her iki grupta da yara kültürleri negatifti.

Tablo 4. Kontrol ve Çalışma grubunda ilk, 5. ve 10. günlerde ortalama yara alanı, (cm^2).

	Kontrol Grubu	DPH'la sağlanan grup	t değeri
İlk yara alanı	15	15	-
5. gün yara alanı	10.8	6	65.72***
10. gün yara alanı	7.2	3.1	91.67***

***: $p < 0.001$

Tablo 5. Kontrol ve Çalışma grubunda ilk, 5. ve 10. günlerde ortalama yara hacmi, (cm^3).

Kontrol Grubu	DPH'la sağlanan grup	t değeri
İlk yara hacmi	4.5	4.5
5. gün yara hacmi	2.91	1.611 27.41***
10. gün yara hacmi	1.62	0.362 70.37***

***: $p < 0.001$



Şekil 3. Koyunda plica lateris üzerinde apse.

Yara eksudatı çalışma grubunda 1-3 günde ortadan kalkarken kontrol grubunda 4-8 gün devam etti.



Şekil 4. Koyunda apsenin iyileşmiş şekli.

Yara ödemi çalışma grubunda sağaltının 2. ayında, kontrol grubunda ise 4-5. günler arasında ortadan kalkmaya başladı.

Yara dudaklarının kontraksiyonu çalışma grubunda ilk iki gün içerisinde gözlenirken, kontrol grubu

bunda 2-5 gün içerisinde başlıdı. Yeni granülasyon dokusu oluşumu çalışma grubunda 2-3 gün içerisinde başlarken, kontrol grubunda 3-7 gün içerisinde başlıdı.



Şekil 5. Tavşanın sırt bölgesinde deneyel olarak oluşturulmuş yara.

Çalışma grubundaki 5 tavşan ilk 10 günde tamamen iyileşirken, kontrol grubundaki tavşanlardan sadece 1 tanesi bu süre içerisinde iyileşti. DPH kullanımına bağlı yan etkiler gözlenmedi.



Şekil 6. Tavşandaki deneyel açık enfekte yaranın 15. günündeki görünümü.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Lokal antiseptik etkisine sahip olan DPH, vaskülarizasyonu artırır ve yara ödeminin azaltır (2,4,6-9,11-13).

DPH'ın yara ödeminin azaltması antiinflamatuar etkisiyle ilgilidir (2,6,8,13). Bu etki hücre membranını stabilize etmek, çeşitli hücresel ürünlerin (lizozimler ve

kollagenaz, insülin, kalsitonin ve neurotransmitterler) kalsiyuma bağlı serbest bırakılmasını geriletmek şeklinde özellenebilir (6,8).

Bu çalışmada decubitus ulcuslu ve açık yara bulunduran olgularda yara ödeminin ve yanının sağaltımın 3. gününde ortadan kalkmaya başladığı saptandı.

DPH' la sağlanan deneysel çalışmada yara ödeminin ve yanının 2. günde, kontrol grubunda ise sağaltımın 4-5. günleri arasında ortadan kalkmaya başladığı gözlendi.

DPH' in ratlarda deri yaralarının iyileşmesinde dayanıklılığı artırdığı belirtilmiştir (14).

DPH' in kollagenaz aktivitesini inhibe ederek epidermolysis bullosa' da kabarcık formasyonunu gerilettiği ve bu olayın diğer yaraların iyileşmesiyle çok benzer olduğu bildirilmiştir (4,6).

DPH' in iyileşmeyi belirgin bir şekilde hızlandırdığı, birkaç gün içerisinde yara eksudat ve transudatını azalttığı, lokal ağrıyı zamanla azalttığı bildirilmiştir (6,8).

Klinik çalışmada decubitus ulcuslu ve açık yaralı olgularda yara eksudatının bütün olgularda sağaltımın 1-5. günleri arasında ortadan kalktığı saptandı.

Deneysel çalışmada yara eksudatının kontrol grubuna göre daha erken ortadan kalktığı gözlendi.

Yara iyileşmesinde çok önemli rolü bulunan granülasyon dokusunun oluşumunun yaralanmadan sonraki 3-6. günler arasında görülmeye başıldığı bildirilmiştir (15).

Granülasyon doku formasyonunun göç eden epitelial hücreler üzerinde bir yüzey sağladığı, enfeksiyona karşı yarıyı koruduğu, yara kontraksiyonunun merkez çevresinden gelişimini ilerlettiği ve kollagen formasyonu için fibroblast taşıdığı bildirilmiştir (1,15).

Phenytoin yara iyileşmesinde çok önemli olan granülasyon doku formasyonunu, kollagen içeriğini ve olgunlaşmasını artırdığı bildirilmiştir (3,4,6,8,10-13).

Klinik çalışmada decubitus ulcuslu ve açık yaralı olgularda yeni granülasyon doku oluşumunun sağaltımın ilk 3 günü içerisinde başladığı saptandı.

Deneysel çalışmada DPH' la sağlanan açık yaralarda yeni granülasyon doku oluşumu 2-3 gün içerisinde başlarken, kontrol grubundaki granülasyon dokusunun 3-7 gün içerisinde başladığı gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalar (6,8,11), phenytoinin bakteriyel kontaminasyonu ve enfeksiyonu direkt ya da endirekt etkisiyle geriletiğini göstermiştir.

DPH' in bakteriyel kontaminasyonu, yara pH' sini düşürerek ve mikroangiogenezi stimüle ederek lokal sirkülasyonu artırırmakla yaraların immun fonksiyonundaki düzelleme nedeniyle önlediği bildirilmektedir (3,6,8,10,11,13).

Klinik çalışmada sağaltımın başlangıcında bakteri-yolojik kültür sonuçları 34 olguda pozitifken, sağaltımın 5. gününde 3 olguda pozitifti. Sağaltımın 10. gününde ise tüm olgularda kültür sonuçları negatifti.

Deneysel çalışmada her iki gruptaki tavşanlarda kültür sonuçları sağaltımın başlangıcında tüm hayvanlarda pozitifti. Sağaltımın 5. gününde DPH' la sağlanan gruptaki tüm kültür sonuçları negatifken, kontrol grubunda 6 hayvanda pozitif, sağaltımın 10. gününde ise her iki grupta da kültür sonuçları negatifti. Bu sonuçlar DPH' in antibakteriyel etkisini göstermektedir.

Yara iyileşmesi için önemli rol oynayan yara kontraksiyonunun yaralanmadan sonraki 3-4. günler arasında epitelizasyonun başlamasıyla beraber görülmeye başlandığı bildirilmiştir (15).

DPH' in yara kontraksiyonunu artırdığı bildirilmişdir (4,6,8,10-13).

Klinik çalışmada yara dudakları kontraksiyonunun sağaltımın ilk 3 günü içerisinde olduğu, deneysel çalışmada ise yara dudaklarının kontraksiyonunun DPH uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha erken başladığı saptandı. Bu büyütücü bir lup ile yara dudakları gözlemlenerek yapıldı. Kontraksiyonun başladığı olgularda yara dudakları arasında belirgin şekilde büzülme gözlendi.

Simpson ve ark. (14), psikiyatrik hastalardaki kronik bacak ülserlerini iki gruba ayırmış, DPH kullandığı gruptaki iyileşmenin placebo kullandığı gruba göre olumlu yönde istatistiksel farklılığını ortaya koymuşlardır.

Arab ve ark. (2), yaptıkları çalışmada, variceal, diabetik ülser veya operasyon sonrası gelişen yara enfeksiyonlarında kontrol grubuya karşılaştırıldıklarında DPH kullanımının iyileşme zamanını anlamlı şekilde kısalttığını bildirmiştir.

Dehghani ve Abrishami (5), tavşanlarda yaptıkları bir çalışmada DPH' in yara iyileşme sürecini kısalttığını, topikal DPH uygulamasının sistemik uygulanmaya göre gerilme testinde daha iyi sonuç verdiği bildirmiştir.

Decubitus ve açık yara bulunduran klinik olgular üzerindeki çalışmada iyileşme oranları bakımından grup ortalamaları arasında 1., 5. ve 10. günler arasındaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Deneysel çalışmada DPH' la sağlanan grup ve

kontrol grubu başlangıç, 5. gün ve 10. günlerde yara alanı (cm^2) ve yara hacmi (cm^3) kriter alınarak karşılaştırıldığında DPH' la sağlanan gruptaki yaraların daha çabuk iyileştiği belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Lodha ve ark. (8), DPH' la sağaltımını yaptıkları 8 kobaydaki apse olgularında ortalama iyileşmenin 7. günde %80, 14. günde %93 olduğunu ve 21. günde tamamen iyileşiklerini, buna karşın kontrol grubunda bu oranların 7. günde %41, 14. günde %71, 21. günde ise %87 olduğunu bildirmişlerdir.

Klinik çalışmada DPH'la sağaltımı yapılan 17 apse olgusunda kendi aralarında ortalama iyileşme oranının 7. günde %77, 14. günde %92 olduğu ve 21. günde ise tamamen iyileşikleri gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Anteplioğlu, H., Samsar, E. ve Akin, F. Genel Sirurji, 4. baskı, A.Ü. Vet. Fak. Yay., No: 415, Ankara. 1990.
2. Arab, A., Çıtlak, İ. and Doğru, O., Topical Diphenylhydantoin in Wound Healing, Doğa- Tr. J. Medical Sciences, 1993;19, 165-169.
3. Barry, H., Moore, M. and Jain, K., Topical DPH and Wound Healing: Report of the First International Conference on the Uses of DPH in Dermatology, Int. J. Dermatol., 1988; 27, 528-530.
4. Bauer, E.A., Cooper, T.W., Tucker, D.R. et al. Phenytoin Therapy of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa, The New England J. of Medicine, 1980; 303 : 14, 776-781.
5. Dehghani, S. and Abrishami, A., Effect of Phenytoin on Wound Healing in Rabbits, Indian J. Vet. Surg., 1992; 14; 1, 10-12.
6. Goda, S.E.Z., Preliminary Experience with Topical Phenytoin in Wound Healing in a War Zone, Military Medicine, 1989; 154: 178-180.
7. Lerner, U. and Hanström, L., Influence of Diphenylhydantoin on Lysosomal Enzyme Release during Bone Resorption (Invitro), Acta Pharmacol. et Toxicol., 1980; 47, 144-150.
8. Lodha, S.C., Lohiya, M.L., Vyas, M.C.R. et al. Role of Phenytoin in Healing of Large Abscess Cavities, Br. J. Surg., 1991; 78, 105-108.
9. Maddin, S. Dermatologic Therapy, 591-592. Philadelphia. 1982.
10. Margaretten, N.C. and Warren, R.P. Effect of Phenytoin on Antibody Production: Use of a Murine Model, Epilepsia, 1987; 28: 1, 77-80.
11. Modaghegh, S., Salehian, B., Tavassolu, M. et al. Use of Phenytoin in Healing of War and Non-War Wounds (A Pilot Study of 25 Cases), Int. J. of Dermatol., 1989; 28: 347-350.
12. Moy, L.S., Tan, E.M., Holness, R. et al. Effect of DPH on Collagen Metabolism and Growth of Skin Fibroblasts in Culture, Clin. Res., 1983; 31: 22-25.
13. Shapiro, M. Acceleration of gingival wound healing in nonepileptic patients receiving diphenylhydantoin sodium, Exp. Med. Surg., 1958; 16: 41-53.
14. Simpson, G. Use of Sodium Diphenylhydantoin in Treatment of Leg Ulcers, New York State J. of Medicine, 1965; 886-888.
15. Stashak, T.S. Equine Wound Management, 1-18, Lea and Febiger, Philadelphia, London. 1991.

Klinik çalışmadaki apse olgularında iyileşme süreci açısından başlangıç ile 7. ve 14. günler arasında anlamlı derecede farklılık varken ($p < 0.05$), 7. ve 14. günler arasındaki farklılığın anlamsız olduğu saptandı.

Lokal phenytoin için optimal dozun $20 \text{ mg/cm}^2/\text{gün}$ olduğu ve ilacın lokal uygulamasında absorbsiyonun minimal olduğu bildirilmiştir (2,3,8).

DPH ucuz kolay bulunabilir, kolay uygulanabilir ve güvenli olması, antibiyotik ve antiseptik kullanımını ortadan kaldırması veya en aza indirmesi, bakteriyel kontaminasyonu önlemesi, granülasyon doku oluşumunu stimüle ederek yara iyileşmesini hızlandırması nedeniyle açık enfekte yaralar, decubitus ulcusları ve apselerde lokal olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir.